

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991292 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. A61K 31/513 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.12.13

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ХИМОЗИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА, ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ФИБРОЗА И ЗАБОЛЕВАНИЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ ОБРАЗОВАНИЕМ ФИБРОЗА

(31) 16205339.1

(32) 2016.12.20

(33) EP

(86) PCT/EP2017/082569

(87) WO 2018/114514 2018.06.28

(71) Заявитель:

БАЙЕР ФАРМА

АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Изобретатель:

Петерс Михаэле, Кох Маркус,

Цольнер Томас (DE)

(74) Представитель:

Юрчак Л.С. (KZ)

(57) Данное изобретение относится к применению бициклически замещенных производных урацила, отдельно или в комбинации с другими активными веществами, для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики воспалительных и фиброзных заболеваний, для лечения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и болей, связанных с заболеванием эндометриозом, а также послеоперационного перитонеального фиброза и образования спаек.

A1

201991292

201991292

A1

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ХИМОЗИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА,
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ФИБРОЗА И ЗАБОЛЕВАНИЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ
ОБРАЗОВАНИЕМ ФИБРОЗА**

Данное изобретение относится к применению бициклически замещенных производных урацила, отдельно или в комбинации с другими активными веществами, для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, для лечения и/или профилактики воспалительных и фиброзных заболеваний, для лечения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и болей, связанных с заболеванием эндометриозом, а также послеоперационного перитонеального фиброза и образования спаек.

При многих заболеваниях местное воспаление приводит к образованию фиброза. Под фиброзом понимают болезненное размножение соединительной ткани в тканях и органах человека и животных, основным компонентом которых являются коллагеновые волокна. Формирование фиброза, когда он затрагивает две различные ткани или органа, соединяет их вместе, приводит к спайкам, которые могут ограничивать функцию органов. В частности, для терапии и/или профилактики таких заболеваний с локальным воспалением и образованием фиброза описанные здесь ингибиторы химозина являются подходящими, поскольку они предотвращают решающий патогенный механизм тучных клеток.

Тучные клетки являются ключевыми клетками индукции и регуляции воспалительных процессов. Все тучные клетки имеют характерные черты независимо от вида и локализации:

- Они экспрессируют находящиеся в мембранах рецепторы FcεRI (для IgE) и Kit (для фактора стволовых клеток, SCF).
- Они продуцируют метакроматические цитоплазматические гранулы, содержащие предварительно сформированные медиаторы, такие как гистамин, протеазы и протеогликаны.

Тучные клетки человека можно разделить на триптазы- и/или химозина-положительные популяции.

Активированные тучные клетки играют важную роль в заживлении ран и в воспалительных процессах, например, в развитии фиброза на ранах, ангиогенеза и коррекции сердца (Miyazaki и др., *Pharmacol. Ther.*, 112 (2006), 668-676; Shiota и др., *J. Hypertens.*, 21 (2003), 1823-1825). Химозин-положительные тучные клетки также могут играть важную роль в коррекции сосудов дыхательных путей при астме. Увеличенное количество тучных клеток было обнаружено при эндобронхиальной биопсии пациентов с астмой (Zanini и др., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 120 (2007), 329-333).

В дополнение к функции при астме и сердечно-сосудистых заболеваниях активированным химозин-положительным тучным клеткам приписываются важные патофизиологические функции при других воспалительных заболеваниях (Heuston и др., *Br. J. Pharmacol.*, 167 (2012), 732-740), примером является эндометриоз (Hart, *Int. J. Inflam.*, 26 (2015), 1-10).

Патомеханизм химозин-положительных тучных клеток при таких заболеваниях обусловлен высвобождением активного химозина. После активации тучных клеток химозин высвобождается во внеклеточный матрикс и активируется. Химозин представляет собой химотрипсинподобную сериновую протеазу, которая сохраняется в виде макромолекулярного комплекса с гепарин-протеогликанами в секреторных пузырьках тучных клеток. В качестве протеазы химозин расщепляет ряд субстратов. Химозин участвует в различных физиологических процессах (активация провоспалительных цитокинов, привлечение иммунных клеток, фиброз и образование спаек (Pejler и др., 95, 2007, *Adv Immunol.*, 167-255). Все эти процессы имеют патологическое значение, в том числе при эндометриозе и послеоперационном образовании фиброза.

Химозин приводит к разрушению белков внеклеточного матрикса, таких как фибронектин, проколлаген и витронектин, и приводит к отрыву очаговых спаек. Он вызывает активацию и высвобождение трансформирующего фактора роста бета ($TGF\beta$) из его латентной формы, которая играет важную роль в развитии перитонеальных спаек и фиброза после операций, а также при эндометриозе. Действие химозина приводит к высвобождению и активации цитокина интерлейкина-1 бета ($IL-1\beta$), который является основным медиатором провоспалительных реакций (Lopez-Castejon и др., Cytokine Growth Factor Rev., 22 (2011), 189-95). Активация интерлейкина 1 бета приводит к сенсibilизации нервных клеток и, как следствие, к возникновению ощущения боли. Другие провоспалительные цитокины также активируются под действием химозина. Это приводит к привлечению других иммунных клеток, которые усиливают воспаление локально в ткани. Химозин, таким образом, участвуют в усилении воспаления, развитии боли, привлечении иммунных клеток и формировании спаек. Химозин описывают как потенциальную фармакологическую мишень для лечения воспалительных заболеваний (Heuston и др., Br. J. Pharmacol., 167 (2012), 732-740).

Возможность использования ингибиторов химозина для лечения различных заболеваний была продемонстрирована в многочисленных исследованиях на животных. Таким образом, путем ингибирования химозина образование перитонеальных спаек у подопытных хомяков было уменьшено (Okamoto и др., J. Surg. Res., 107 (2002), 219-222 и Fertil and Sterile, 77 (2002), 1044-1048). Также было показано, что ингибирование химозина уменьшает воспаление у моделей отека лапы (Greco и др., J. Med. Chem., 50 (2007), 1727-1730; Maryanoff и др., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 181 (2010), 247-253). Бета-кетопосфонат, ингибитор химозина, блокирует образование $IL-1\beta$ и предотвращает иммиграцию воспалительных клеток в модели перитонита (Garavilla и др., J. Biol. Chem., 280 (2005), 18001-7).

Эндометриоз представляет собой воспалительное заболевание (Lousse JC и др., *Front. Biosci.*, 4 (2012), 23-40), вызванное ростом ткани эндометрия (поражений) вне маточной полости в брюшной полости и наличием периферических нервных окончаний в непосредственной близости поражения (McKinnon и др., *Trends Endocrinol. & Metab.*, 26 (2015), 1-10). Характерным признаком эндометриоза является формирование воспалительной среды в брюшной полости, что часто связано с фиброзом и, как следствие, образованием спаек. Основными симптомами этого заболевания являются боли.

Воспаление рассматривается как возможный важный патомеханизм эндометриоза и как причина боли, связанной с эндометриозом (Laux-Biehlmann и др., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 36 (2015), 270-276).

Эндометриоз лечится стандартной гормональной и/или обезболивающей терапией. В качестве немедикаментозной терапии доступно хирургическое удаление эндометриотических поражений и фиброза.

Гормональная терапия снижает уровень эстрогена, который считается основным фактором развития и поддержания эндометриоза. Важнейшими действующими веществами в гормональной терапии эндометриоза являются:

- гестагены, такие как ацетат медроксипрогестерона, левоноргестрел, дидрогестерон и диеногест. Введение может быть пероральным (например, диеногест в Visanne®) или местным (например, левоноргестрел во внутриматочную систему);
- однофазные комбинированные препараты эстрогена и гестагена, такие, например, как те, которые содержатся в оральных контрацептивах (таблетках), приводят к регрессу слизистой оболочки матки и уменьшению боли при постоянном приеме;
- аналоги гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ) блокируют ось гипоталамус-гипофиз и снижают уровень эстрогена до уровня, обычно ожидаемого у женщин в постменопаузе. Это приводит к

таким противопоказаниям, как приливы крови, нарушения сна, сухость влагалища, потеря костной массы и перепады настроения.

Гормональные контрацептивы (таблетки) и внутриматочные левоноргестрел-релизинг-системы (внутриматочные контрацептивы) не одобрены для лечения эндометриоза в Германии. Поэтому их терапевтическое применение выходит за пределы утвержденного диапазона показаний («не по назначению»).

Все описанные гормональные терапии приводят к рецидиву симптомов после отмены приема лекарства и поэтому должны проводиться в течение очень длительного периода времени, что не у всех возможно. Таким образом, некоторые гормональные терапии, например, такие как аналоги ГнРГ имеют переходное состояние, как и в менопаузе, с сопутствующими побочными эффектами. Например, пациенты страдают от приливов крови, нарушений сна, перепадов настроения, потери либидо и потери костной массы (остеопороз), что затрудняет лечение, продолжающееся более 6 месяцев.

Длительное лечение гестагенами или таблетками приводит к тому, что у многих женщин влияние на гормональный цикл организма приводит к побочным эффектам, таким как головные боли и психические изменения. Кроме того, многие пациенты становятся невосприимчивыми к гормональной терапии таблетками или гестагенами.

Для лечения болей могут использоваться анальгетики, такие как ацетилсалициловая кислота, ибупрофен или диклофенак. Из-за побочных эффектов на почки и желудок, а также на сердечно-сосудистую систему болеутоляющую терапию можно применять только в течение короткого времени и в тесной консультации с врачом.

Например, при оперативном лечении электрическим током, лазером или скальпелем пытаются максимально полно удалить эндометриозный очаг. Процедура в основном выполняется в контексте лапароскопии, иногда необходим разрез живота. В тяжелых случаях иногда необходимо удалить части яичника или маточной трубы. После

оперативного удаления эндометриоза заболевание часто появляется в более отдаленной перспективе.

Следовательно, существует огромная потребность в новых способах лечения эндометриоза, которые можно применять хронически и которые не имеют вышеуказанных побочных эффектов

Также при эндометриозе тучные клетки и, в частности, химозин из тучных клеток участвуют в патофизиологии: сравнение эндометриотических поражений с эндометрием показывает значительно увеличенное количество активированных тучных клеток в эндометриотических поражениях (Sugamata и др., J. Reprod. Immunol., 53 (2005), 120-125); Fujiwara и др., J. of Reprod. Immunol., 51 (2004), 341-344). Значительное увеличение числа активированных и экспрессирующих химозин тучных клеток описано вблизи перитонеальных нервов и при глубоко инфильтрирующих поражениях при эндометриозе (Anaf и др., Fertil. Steril., 86 (2006) 1336-1343). Увеличение числа тучных клеток также показано в перитонеальных спайках (Xu и др., Ann. Surg., 236 (2001), 593-601).

Тучным клеткам приписывают важную патофизиологическую роль при эндометриозе (Kirchhoff и др., Expert Opin Ther. Targets, 16 (2012), 237-241; Hart, Int. J. Inflam., 26 (2015), 1-10).

Тучные клетки в эндометриотических поражениях являются химозин - положительными (Anaf и др., Fertil. Steril., 86, 2006, 1336-1343). При этом специфичная для тучных клеток экспрессия химозина в эндометриотических поражениях значительно повышена по сравнению со специфичной для тучных клеток экспрессией химозина в эндометрии (Paula и др., J. Mol. Histol., 46 (2015), 33-43).

Послеоперационный перитонеальный фиброз и спайки индуцируются перитонеальной хирургией, например, лапароскопией или лапаротомией. Эти операции часто приводят к повреждению тканей и органов и возникающим при этом местным источникам воспаления. Эти локальные воспаления в брюшине приводят к образованию фиброза и к связыванию органов фиброзной тканью, т.е. спайкам.

Спайки органов брюшной полости могут нарушать функцию органов, приводя, среди прочего, к бесплодию, кишечной непроходимости и хроническим болям в животе.

В настоящее время используются физические барьеры для операции, чтобы предотвратить такие побочные эффекты при операции на брюшной полости, чтобы уменьшить образование спаек. Однако это возможно только непосредственно во время операции и, следовательно, действует только в течение короткого времени. Для долгосрочной профилактики послеоперационных фиброзов и спаек могут использоваться такие лекарства, как, например, кортикостероиды или другие сильнодействующие иммунодепрессанты, которые ингибируют иммунную систему и активность клеток соединительной ткани. Однако использование этих лекарств связано с сильными побочными эффектами, такими как, так называемый синдром Кушинга, повышение артериального давления, повышение уровня сахара в крови и повышенная подверженность инфекциям.

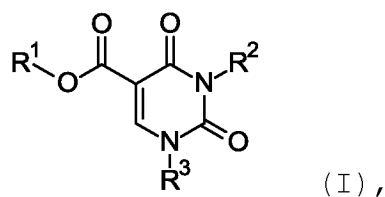
Поэтому существует огромная потребность в новых способах лечения для предотвращения послеоперационных фиброзов и спаек, которые можно использовать постоянно и которые свободны от вышеуказанных побочных эффектов.

Опять же, химозин, образованный тучными клетками, имеет особое значение для патофизиологии. Таким образом, путем ингибирования химозина может быть уменьшено образование перитонеальных спаек в опытах на хомяках (Okamoto и др., J. Surg. Res., 107 (2002), 219-222 и Fertil and Steril. 77 (2002), 1044-1048).

Задача данного изобретения состоит в том, чтобы предоставить в распоряжение возможности для лечения и профилактики воспалительных заболеваний и хронических заболеваний боли малого таза, таких как, например, эндометриоз и/или вторичная дисменорея и/или послеоперационный фиброз и спайки. Новые варианты лечения отличаются от способов, известных из уровня техники, тем, что они могут использоваться при хроническом лечении, не оказывая тем самым влияния на гормональный цикл женщины или подверженность инфекции.

В частности, следует найти возможности для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, болей, связанных с заболеванием эндометриозом, а также лечения и профилактики послеоперационного фиброза и спаек.

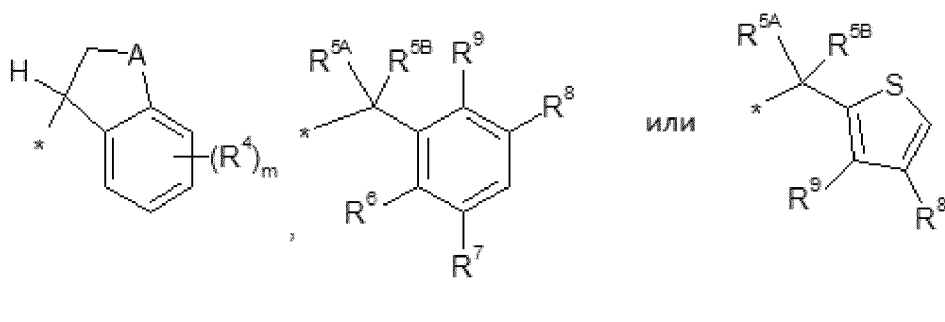
Данное изобретение относится к применению соединений общей формулы (I)



в которой

R^1 означает водород или (C_1-C_4) -алкил,

R^2 означает группу формулы



где

* означает место присоединения к урацильному атому азота,

A означает $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-##$ или кислород, где

означает место присоединения к фенильному кольцу,

m означает число 0, 1 или 2,

R^4 означает галоид, дифторметил, трифторметил, (C_1-C_4) -алкил, дифторметокси-, трифторметокси- или (C_1-C_4) -алкокси-группу,

R^{5A} означает водород или дейтерий,

R^{5B} означает водород, дейтерий или (C_1-C_4) -алкил,

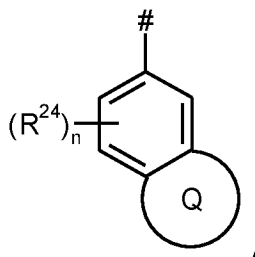
R^6 означает водород или фтор,

R^7 означает водород или фтор,

R^8 означает галогид, дифторметил, трифторметил, (C_1-C_4) -алкил или нитро-группу,

R^9 означает водород, галогид, дифторметил, трифторметил, (C_1-C_4) -алкил, нитро- или (C_1-C_4) -алкилтио-группу,

R^3 означает группу формулы



где

означает место присоединения к урацильному атому азота,

или кольцо Q означает 5- до 7-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил,

где от 5- до 7-членный гетероциклил и 5- или 6-членный гетероарил могут быть замещены 1 - 4 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает галогид, дифторметил, трифторметил, тридейтерометил, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил, оксо-, гидроксигруппу, (C_1-C_4) -алкилкарбонил, (C_1-C_4) -алкоксикарбонил, аминокарбонил и (C_1-C_4) -алкилсульфонил,

где (C_1-C_6) -алкил и (C_3-C_7) -циклоалкил, в свою очередь, могут быть замещены 1 - 3 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает галогид, цианогруппу, трифторметил, (C_3-C_7) -циклоалкил, гидроксигруппу и от 4- до 7-членный гетероциклил,

и

где два (C_1-C_6) -алкильных радикала, присоединенных к одному из атомов углерода 5- до 7-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила, могут образовать вместе с атомом углерода, к

которому они присоединены, 3- до 6-членное углеродное кольцо,

R^{24} означает галоид, (C_1-C_4) -алкил или (C_1-C_4) -алкокси-группу,

n означает число 0, 1, 2 или 3,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

В другом варианте осуществления изобретения соединения являются подходящими для применения при лечении эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и болей, связанных с эндометриозным заболеванием, спаек и фиброзов, связанных с эндометриозом, симптомов, связанных с эндометриозом, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия, а также связанная с эндометриозом субфертильность.

В другом варианте осуществления изобретения соединения пригодны для использования при лечении и профилактике послеоперационных спаек в брюшной полости и для предотвращения обусловленной спайками субфертильности.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения полезны при лечении болезни Дюжюитрена (заболевание соединительной ткани внутренней поверхности ладони) и при лечении и/или профилактике хронической боли малого таза.

В рамках данного изобретения заместители, если особо не оговорено, имеют следующие значения:

Алкил означает в рамках данного изобретения линейный или разветвленный алкильный радикал с указанным в каждом случае числом атомов углерода. Например и предпочтительно, следует назвать: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, 1-метилпропил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил, 1-этилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 3,3-диметилбутил, 1-

этилбутил, 2-этилбутил, 1,4-диметилпентил, 4,4-диметилпентил и 1,4,4-триметилпентил.

Циклоалкил означает в рамках данного изобретения моноциклический, насыщенный алкильный радикал, содержащий 3 – 7 атомов углерода. Например и предпочтительно, следует назвать: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Алкилкарбонил означает в рамках данного изобретения линейный или разветвленный алкильный радикал с 1 – 4 атомами углерода и присоединенной в 1-положении карбонильной группой. Например и предпочтительно, следует назвать: метилкарбонил, этилкарбонил, н-пропилкарбонил, изо-пропилкарбонил, н-бутилкарбонил, изо-бутилкарбонил и трет-бутилкарбонил.

Алкокси-группа означает в рамках данного изобретения линейный или разветвленный алкоксильный радикал с 1 – 4 атомами углерода. Например и предпочтительно, следует назвать: метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси- и трет-бутокси-группу.

Алкоксикарбонил означает в рамках данного изобретения линейный или разветвленный алкоксильный радикал с 1 – 4 атомами углерода и с присоединенной к кислороду карбонильной группой. Например и предпочтительно, следует назвать: метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил.

Алкилтио-группа означает в рамках данного изобретения линейный или разветвленный алкильный радикал с 1 – 4 атомами углерода, который присоединен через атом серы. Например и предпочтительно, следует назвать: метилтио-, этилтио-, н-пропилтио-, изопропилтио-, 1-метилпропилтио-, н-бутилтио-, изо-бутилтио- и трет-бутилтио-группу.

Алкилсульфонил означает в рамках данного изобретения линейный или разветвленный алкильный радикал с 1 – 4 атомами углерода, который присоединен через сульфонильную группу. Например и предпочтительно, следует назвать: метилсульфонил, этилсульфонил,

н-пропилсульфонил, изо-пропилсульфонил, н-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

4 - 7-членный гетероциклил означает в рамках данного изобретения моноциклический, насыщенный гетероцикл, содержащий в общем 4 - 7 кольцевых атомов, который содержит один или два кольцевых гетероатома, выбираемых из ряда N, O, S, SO и/или SO₂, и который присоединен через кольцевой атом углерода или при необходимости через кольцевой атом азота. Например, следует назвать: ацетидинил, оксетанил, пирролидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил. Предпочтительными являются: азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил и морфолинил.

5 - 7-членный гетероциклил означает в рамках данного изобретения частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий всего 5 - 7 атомов в кольце, который содержит 1 - 3 гетероатома в кольце из ряда N, O, S и/или SO₂ и который сконденсирован с фенильным кольцом в R³. Например, следует назвать: дигидропирролил, дигидроимидазолил, дигидротиазолдиоксид, дигидрооксазолил, дигидропиридил, тетрагидропиперазинил и дигидрооксазинил.

Гетероарил означает в рамках данного изобретения моноциклический ароматический гетероцикл (гетероароматы) содержащий всего 5 или 6 кольцевых атома, который содержит вплоть до трех одинаковых или различных кольцевых гетероатомов из ряда N, O и/или S и сконденсирован с фенильным кольцом в R³. В качестве примера следует назвать: фурил, пирролил, тиенил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиперазинил и триазинил. Предпочтительными являются пиразолил, имидазолил, тиазолил и триазолил.

Галоид означает в рамках данного изобретения фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительными являются хлор или фтор.

Оксо-группа означает в рамках данного изобретения атом кислорода, который присоединен двойной связью к атому углерода или серы.

В формулах группы, которая может быть представлена R_2 и R_3 , конечная точка линии, на которой стоит символ * или #, или ##, соответственно, не означает атом углерода или группу CH_2 , а является компонентом связи соответствующего обозначенного атома с присоединенным R_2 или R_3 .

В том случае, когда радикалы в соединениях общей формулы (I) замещены, такие радикалы могут, если не указано иное, быть однократно или многократно замещенными. В контексте данного изобретения действует для всех радикалов, которые встречаются неоднократно, что их значение не зависит друг от друга. Замещение одним или двумя одинаковыми или разными заместителями является предпочтительным. Особое предпочтение отдается замещению одним заместителем.

По смыслу данного изобретения под эндометриозом понимается воспалительное заболевание (Lousse JC и др., Front. Biosci., 4 (2012), 23-40), которое характеризуется ростом ткани эндометрия (поражения) вне полости матки в брюшной полости.

По смыслу данного изобретения под фиброзом понимают болезненные новообразования волокон соединительной ткани. Вообще, все ткани и органы могут быть затронуты.

По смыслу данного изобретения под спайками понимают физическое связывание между органами, которые непосредственно не связаны друг с другом у здоровых людей. Вообще, все ткани и органы могут быть затронуты.

По смыслу данного изобретения под послеоперационным образованием спаек понимают образование физической связи между органами, которая образуется при прямом физическом вмешательстве в брюшину, таком как лапароскопия или лапаротомия, например, в контексте лечения эндометриоза или перевязки маточных труб,

причем у здоровых людей указанные органы не связаны напрямую. Вообще, могут быть затронуты все ткани и органы.

По смыслу данного изобретения под аденомиозом (аденомиозом матки) понимается заболевание, при котором клетки эндометриоза проникают в мускулатуру матки (миометрий) и, таким образом, поселяются в среднем слое стенки матки. Таким образом, проникшие клетки эндометриоза находятся дополнительно с клетками расположенной внутри слизистой оболочки матки также в лежащей над ней мускулатуре матки. Это может приводить к увеличению и утолщению матки. Эти увеличения матки могут происходить в одном единственном месте или быть распределены по всей мускулатуре матки.

По смыслу данного изобретения под вторичной дисменореей понимают вторичную регулярную боль, вызванную органическими изменениями или заболеваниями, такими как, например, эндометриоз или спайки.

По смыслу данного изобретения термин «лечение» или «лечить» включает в себя ингибирование, задержку, остановку, облегчение, ослабление, сдерживание, уменьшение, подавление или лечение болезни, страдания, заболевания, травмы или нарушения здоровья, а также разворачивание, течение или развитие таких состояний и/или симптомы таких состояний. Термин «терапия» при этом понимается как синоним термина «лечение».

Термины «предотвращение», «профилактика» или «предупреждение» используются взаимозаменяемо в контексте данного изобретения и обозначают предотвращение или уменьшение возникновения риска получить, испытать, пострадать или иметь болезни, страдания, заболевания, травмы или расстройства здоровья, разворачивание или прогрессирование таких состояний и/или симптомов таких состояний.

Лечение или профилактика болезни, страдания, заболевания, травмы или расстройства здоровья может происходить частично или полностью.

Предпочтительным в рамках данного изобретения является применение соединений формулы (I), в которой

R^1 означает водород, метил или этил,

R^2 означает группу формулы



где

* означает место присоединения к урацильному атому азота,

A означает $-CH_2-$ или кислород,

R^{4A} означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

R^{4B} означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

при условии, что, как минимум, один из радикалов R^{4A} и R^{4B} отличается от водорода,

R^{5A} означает водород,

R^{5B} означает водород,

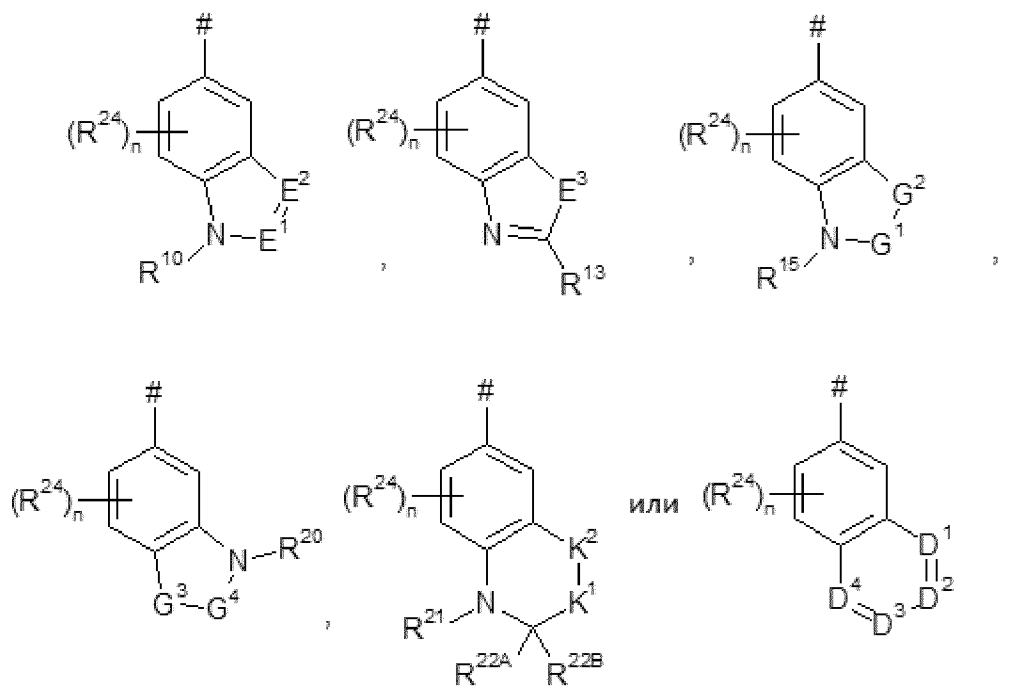
R^6 означает водород,

R^7 означает водород,

R^8 означает фтор, хлор, дифторметил, трифторметил или метил,

R^9 означает фтор, хлор, дифторметил, трифторметил или метил,

R^3 означает группу формулы



где

означает место присоединения к урацильному атому азота,

E^1 означает CR^{11} или N,

где

R^{11} означает водород, (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или аминокарбонил,

E^2 означает CR^{12} или N,

где

R^{12} означает водород, (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

E^3 означает NR^{14} или S,

где

R^{14} означает водород, (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

G^1 означает C=O или SO_2 ,

G^2 означает $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O или S,

где

R^{16A} означает водород, фтор, (C_1-C_4) -алкил или гидроксигруппу,

R^{16B} означает водород, фтор, хлор, (C_1-C_4) -алкил или трифторметил,

или

R^{16A} и R^{16B} образуют вместе с атомом кислорода, к которому они присоединены, 3- до 6-членное углеродное кольцо,

R^{17} означает водород, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или (C_1-C_4) -алкоксикарбонил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен 1 - 3 независимыми друг от друга заместителями, выбираемыми из группы, которая включает фтор, трифторметил, циано-группу, (C_3-C_7) -циклоалкил, гидроксид-, трифторметоксид-, (C_1-C_4) -алкоксид-группу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

G^3 означает $CR^{18A}R^{18B}$, NR^{19} , O или S,

где

R^{18A} означает водород, фтор, (C_1-C_4) -алкил или гидроксид-группу,

R^{18B} означает водород, фтор, хлор, (C_1-C_4) -алкил или трифторметил,

или

R^{18A} и R^{18B} могут образовать вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, 3-х до 6-членное углеродное кольцо,

R^{19} означает водород, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или (C_1-C_4) -алкоксикарбонил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен 1 - 3 заместителями, выбираемыми независимо друг от друга из группы, которая включает фтор, трифторметил, циано-группу, (C_3-C_7) -циклоалкил, гидроксид-, трифторметоксид-, (C_1-C_4) -алкоксид-группу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

G^4 означает CH_2 , $C=O$ или SO_2 ,

K^1 означает CH_2 или O,

K^2 означает CH_2 или O,

при условии, что только одна из групп K^1 и K^2 означает O,

D^1 , D^2 , D^3 и D^4 независимо один от другого означают CR^{23} или N,

где

R^{23} означает водород, галоид, (C_1-C_6) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

при условии, что максимально только 2 из групп D^1 , D^2 , D^3 и D^4 означают N,

R^{24} означает фтор или метил,

n означает число 0 или 1,

R^{10} означает (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

где (C_1-C_4) -алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает фтор, трифторметил, циклопропил, циклобутил, гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

R^{13} означает водород, (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

R^{15} означает водород, (C_1-C_6) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает фтор, трифторметил, циклопропил, циклобутил, гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

R^{20} означает водород, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или (C_1-C_4) -алкилкарбонил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает фтор, трифторметил, циклопропил, циклобутил, гидроксигруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

R^{21} означает водород, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или (C_1-C_4) -алкилсульфонил,

R^{22A} означает водород или (C_1-C_4) -алкил,

R^{22B} означает водород или (C_1-C_4) -алкил,

или

R^{22A} и R^{22B} образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, карбонильную группу,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

В другом варианте осуществления изобретения соединения являются подходящими для применения при лечении эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и болей, связанных с эндометриозным заболеванием, спаек и фиброзов, связанных с эндометриозом, симптомов, связанных с эндометриозом, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия, а также связанная с эндометриозом субфертильность.

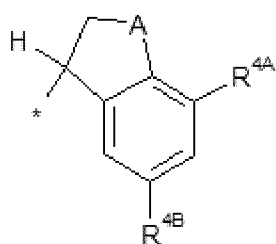
В другом варианте осуществления изобретения соединения являются подходящими для применения при лечении и профилактике послеоперационных спаек в брюшной полости и для предотвращения связанной со спайками субфертильности.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения полезны при лечении болезни Дюкитрена (заболевание соединительной ткани внутренней поверхности ладони) и при лечении и/или профилактике хронических болей в малом тазе.

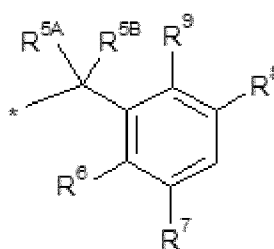
Предпочтительным в рамках данного изобретения также является применение соединений формулы (I), в которой

R^1 означает водород, метил или этил,

R^2 означает группу формулы



или



,

где

* означает место присоединения к урацильному атому азота,

A означает $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\#$ или кислород,

где

$\#$ означает место присоединения к фенильному кольцу,

$\text{R}^{4\text{A}}$ означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

$\text{R}^{4\text{B}}$ означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

при условии, что, как минимум, один из радикалов $\text{R}^{4\text{A}}$ и $\text{R}^{4\text{B}}$ отличается от водорода,

$\text{R}^{5\text{A}}$ означает водород,

$\text{R}^{5\text{B}}$ означает водород,

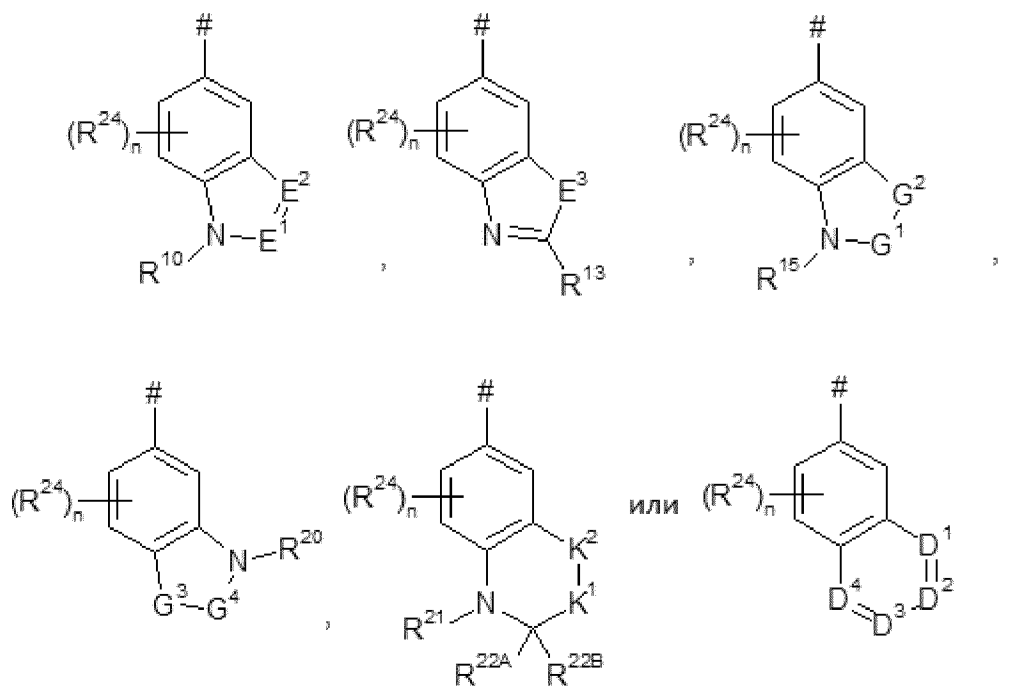
R^6 означает водород,

R^7 означает водород,

R^8 означает фтор, хлор, дифторметил, трифторметил или метил,

R^9 означает фтор, хлор, дифторметил, трифторметил или метил,

R^3 означает группу формулы



где

$\#$ означает место присоединения к урацильному атому азота,

E^1 означает CR^{11} или N,

где

R^{11} означает водород, (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или аминокарбонил,

E^2 означает CR^{12} или N,

где

R^{12} означает водород, (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

E^3 означает NR^{14} или S,

где

R^{14} означает водород, (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

G^1 означает C=O или SO_2 ,

G^2 означает $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O или S,

где

R^{16A} означает водород, фтор, (C_1-C_4) -алкил или гидроксигруппу,

R^{16B} означает водород, фтор, хлор, (C_1-C_4) -алкил или трифторметил,

или

R^{16A} и R^{16B} образуют вместе с атомом кислорода, к которому они присоединены, 3- до 6-членное углеродное кольцо,

R^{17} означает водород, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или (C_1-C_4) -алкоксикарбонил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен 1 - 3 не зависящими один от другого заместителями, выбираемыми из группы, которая включает фтор, трифторметил, циано-группу, (C_3-C_7) -циклоалкил, гидроксигруппу, трифтометокси-, (C_1-C_4) -алкокси-группу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

G^3 означает $CR^{18A}R^{18B}$, NR^{19} , O или S,

где

R^{18A} означает водород, фтор, (C_1-C_4) -алкил или гидроксигруппу,

R^{18B} означает водород, фтор, хлор, (C_1-C_4) -алкил или трифторметил,

или

R^{18A} и R^{18B} могут образовать вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, 3- до 6-членное углеродное кольцо,

R^{19} означает водород, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или (C_1-C_4) -алкоксикарбонил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен 1 - 3 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает фтор, трифторметил, циано-группу, (C_3-C_7) -циклоалкил, гидрокси-, трифторметокси-, (C_1-C_4) -алкокси- группу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

G^4 означает CH_2 , $C=O$ или SO_2 ,

K^1 означает CH_2 или O ,

K^2 означает CH_2 или O ,

при условии, что только одна из групп K^1 и K^2 означает O ,

D^1 , D^2 , D^3 и D^4 независимо один от другого означают CR^{23} или N ,

где

R^{23} означает водород, галоид, (C_1-C_6) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

при условии, что максимально только 2 из групп D^1 , D^2 , D^3 и D^4 означают N ,

R^{24} означает фтор или метил,

n означает число 0 или 1,

R^{10} означает (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

где (C_1-C_4) -алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает фтор, трифторметил, циклопропил, циклобутил, гидрокси-, метокси-, этокси-группу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

R^{13} означает водород, (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

R^{15} означает водород, (C_1-C_6) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает фтор, трифторметил, циклопропил, циклобутил, гидрокси-, метокси-, этокси-группу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

R^{20} означает водород, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или (C_1-C_4) -алкилкарбонил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает фтор, трифторметил, циклопропил, циклобутил, гидроксигруппу, метокси-, этокси-группу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

R^{21} означает водород, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или (C_1-C_4) -алкилсульфонил,

R^{22A} означает водород или (C_1-C_4) -алкил,

R^{22B} означает водород или (C_1-C_4) -алкил,

или

R^{22A} и R^{22B} образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, карбонильную группу,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

В другом варианте осуществления изобретения соединения являются подходящими для применения при лечении эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и боли, связанной с эндометриозным заболеванием, спайками и фиброзом, связанным с эндометриозом, симптомов, связанных с эндометриозом, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия, а также связанную с эндометриозом субфертильность.

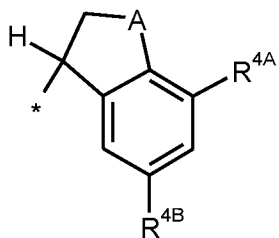
В другом варианте осуществления изобретения эти соединения являются подходящими для применения при лечении и профилактике послеоперационных спаек в брюшной полости и для предотвращения связанной со спайкой субфертильности.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения полезны при лечении болезни Дюкюитрена (заболевание соединительной ткани внутренней поверхности ладони) и при лечении и/или профилактике хронических болей в малом тазе.

Особенно предпочтительным в рамках данного изобретения является применение соединений формулы (I), в которой

R^1 означает водород,

R^2 означает группу формулы



где

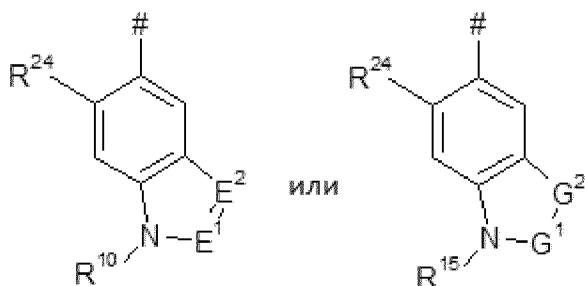
* означает место присоединения к урацильному атому азота,

A означает $-CH_2-$,

R^{4A} означает хлор или трифторметил,

R^{4B} означает водород,

R^3 означает группу формулы



где

означает место присоединения к урацильному атому азота,

E^1 означает CR^{11} ,

где

R^{11} означает водород,

E^2 означает N,

G^1 означает $C=O$,

G^2 означает $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O или S,

где

R^{16A} означает водород, фтор, метил или гидроксигруппу,

R^{16B} означает водород, фтор, метил или трифторметил,

или

R^{16A} и R^{16B} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

R^{17} означает водород, (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_5) -циклоалкил, где (C_1-C_4) -алкил может быть замещен 1 - 3 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает фтор, трифторметил, циано-группу, циклопропил, циклобутил, гидрокси-, трифторметокси-, метокси-, этокси-группу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

R^{24} означает водород или фтор,

R^{10} означает (C_1-C_4) -алкил,

R^{15} означает водород, метил или этил,

где метил и этил могут быть замещены 1 заместителем, выбираемыми из группы, которая включает фтор, трифторметил и циклопропил,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения являются подходящими для применения при лечении эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и болей, связанных с эндометриозным заболеванием, спаек и фиброзов, связанных с эндометриозом, симптомов, связанных с эндометриозом, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия, а также связанную с эндометриозом субфертильность.

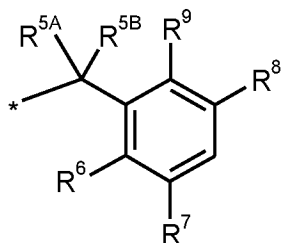
В другом варианте осуществления изобретения эти соединения являются подходящими для применения при лечении и профилактике послеоперационных спаек в брюшной полости и для предотвращения связанной со спайками субфертильности.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения полезны при лечении болезни Дюжитрена (заболевание соединительной ткани внутренней поверхности ладони) и при лечении и/или профилактике хронических болей в малом тазе.

Предпочтительным в рамках данного изобретения также является применение соединений формулы (I), в которой

R^1 означает водород,

R^2 означает группу формулы



где

* означает место присоединения к урацильному атому азота,

R^{5A} означает водород,

R^{5B} означает водород,

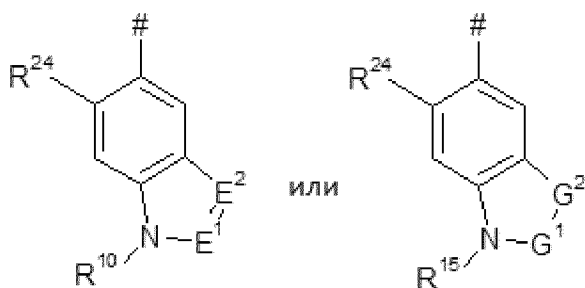
R^6 означает водород,

R^7 означает водород,

R^8 означает фтор, хлор или трифторметил,

R^9 означает фтор, хлор, трифторметил или метил,

R^3 означает группу формулы



где

означает место присоединения к урацильному атому азота,

E^1 означает CR^{11} ,

где

R^{11} означает водород,

E^2 означает N,

G^1 означает C=O

G^2 означает $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O или S,

где

R^{16A} означает водород, фтор, метил или гидроксигруппу,

R^{16B} означает водород, фтор, метил или трифторметил,
или

R^{16A} и R^{16B} могут образовать вместе с атомом углерода, к
которому они присоединены, циклопропильное кольцо,

R^{17} означает водород, (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_5) -циклоалкил,
где (C_1-C_4) -алкил может быть замещен 1 - 3
заместителями, выбираемыми независимо один от другого из
группы, которая включает фтор, трифторметил, циано-
группу, циклопропил, циклобутил, гидрокси-,
трифторметокси-, метокси-, этокси-группу, ацетидинил,
оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

R^{24} означает водород или фтор,

R^{10} означает (C_1-C_4) -алкил,

R^{15} означает водород, метил или этил,

где метил и этил могут быть замещены 1 заместителем,
выбираемым из группы, которая включает фтор, трифторметил
и циклопропил,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и
предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом,
аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для
лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения
являются подходящими для применения при лечении эндометриоза,
фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и болей,
связанных с эндометриозным заболеванием, спаек и фиброзов,
связанных с эндометриозом, симптомов, связанных с эндометриозом,
таких как дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия, а также
связанную с эндометриозом субфертильность.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения
являются подходящими для применения при лечении и профилактике
послеоперационных спаек в брюшной полости и для предотвращения
связанной со спайками субфертильности.

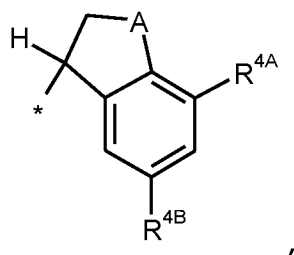
В другом варианте осуществления изобретения эти соединения
полезны при лечении болезни Дюкюитрена (заболевание

соединительной ткани внутренней поверхности ладони) и при лечении и/или профилактике хронических болей в малом тазе.

Предпочтительным в рамках данного изобретения также является применение соединений формулы (I), в которой

R^1 означает водород, метил или этил,

R^2 означает группу формулы



где

* означает место присоединения к урацильному атому азота,

A означает $-CH_2-$,

R^{4A} означает хлор или трифторметил,

R^{4B} означает водород,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

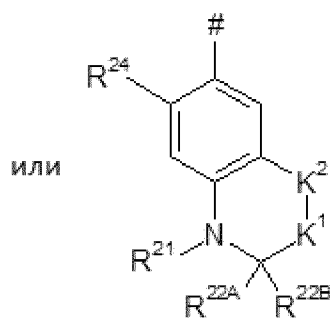
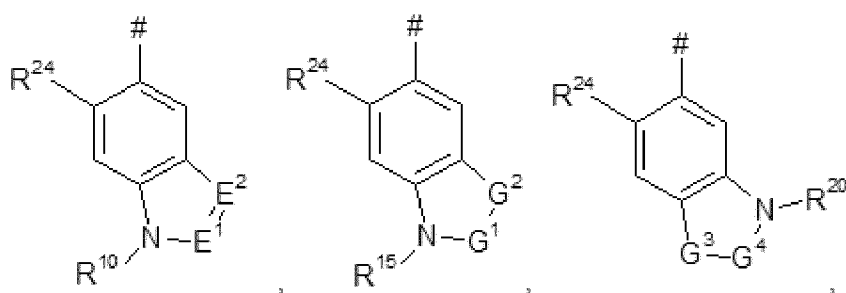
В другом варианте осуществления изобретения эти соединения являются подходящими для применения при лечении эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и болей, связанных с эндометриозным заболеванием, спаек и фиброзов, связанных с эндометриозом, симптомов, связанных с эндометриозом, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия, а также связанную с эндометриозом субфертильность.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения являются подходящими для применения при лечении и профилактике послеоперационных спаек в брюшной полости и для предотвращения связанной со спайками субфертильности.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения полезны при лечении болезни Дюжюитрена (заболевание соединительной ткани внутренней поверхности ладони) и при лечении и/или профилактике хронических болей в малом тазе.

Предпочтительным в рамках данного изобретения также является применение соединений формулы (I), в которой

R^3 означает группу формулы



где

означает место присоединения к урацильному атому азота,

E^1 означает CR^{11} или N,

где

R^{11} означает водород, метил, этил или аминокарбонил,

E^2 означает CR^{12} или N,

где

R^{12} означает водород,

G^1 означает C=O или SO_2 ,

G^2 означает $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O или S,

где

R^{16A} означает водород, фтор, метил или гидроксигруппу,

R^{16B} означает водород, фтор, хлор, метил или трифторметил, или

R^{16A} и R^{16B} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

R^{17} означает водород, (C_1-C_4) -алкил, циклопропил или циклобутил,

где (C_1-C_4) -алкил может быть замещен 1 или 2 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает фтор, трифторметил, циклопропил, циклобутил, гидроксигруппу, ацетидинил и оксетанил,

G^3 означает $CR^{18A}R^{18B}$,

где

R^{18A} означает водород, фтор, метил или гидроксигруппу,

R^{18B} означает водород, фтор, метил или трифторметил,

G^4 означает $C=O$,

K^1 означает CH_2 или O ,

K^2 означает CH_2 ,

R^{24} означает водород, фтор или метил,

R^{10} означает метил или этил,

R^{15} означает метил или этил,

R^{20} означает водород, метил, этил или метилкарбонил,

R^{21} означает метил или этил,

R^{22A} и R^{22B} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

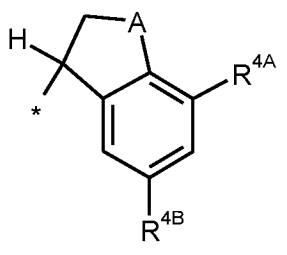
В другом варианте осуществления изобретения эти соединения являются подходящими для применения при лечении эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и болей, связанных с эндометриозным заболеванием, спаек и фиброзов, связанных с эндометриозом, симптомов, связанных с эндометриозом,

таких как дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия, а также связанную с эндометриозом субфертильность.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения являются подходящими для применения при лечении и профилактике послеоперационных спаек в брюшной полости и для предотвращения связанной со спайками субфертильности.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения полезны при лечении болезни Дюкюитрена (заболевание соединительной ткани внутренней поверхности ладони) и при лечении и/или профилактике хронических болей в малом тазе.

Предпочтительным в рамках данного изобретения также является применение соединений формулы (I), в которой R^2 означает группу формулы



где

* означает место присоединения к урацильному атому азота, ,

A означает $-\text{CH}_2-$,

R^{4A} означает хлор или трифторметил,

R^{4B} означает водород,

и атом углерода, к которому присоединен урацильный атом азота, имеет R-конфигурацию,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

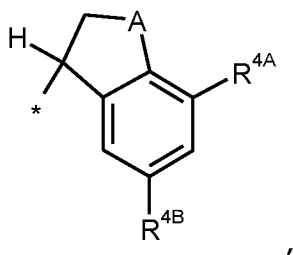
В другом варианте осуществления изобретения эти соединения являются подходящими для применения при лечении эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и болей,

связанных с эндометриозным заболеванием, спаек и фиброзов, связанных с эндометриозом, симптомов, связанных с эндометриозом, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия, а также связанную с эндометриозом субфертильность.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения являются подходящими для применения при лечении и профилактике послеоперационных спаек в брюшной полости и для предотвращения связанной со спайками субфертильности.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения полезны при лечении болезни Дюкитрена (заболевание соединительной ткани внутренней поверхности ладони) и при лечении и/или профилактике хронических болей в малом тазе.

Предпочтительным в рамках данного изобретения также является применение соединений формулы (I), в которой R^2 означает группу формулы



где

* означает место присоединения к урацильному атому азота,

A означает $-CH_2-$,

R^{4A} означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

R^{4B} означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

при условии, что, как минимум, один из радикалов R^{4A} и R^{4B} отличается от водорода,

и атом углерода, к которому присоединен урацильный атом азота, имеет R-конфигурацию,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения являются подходящими для применения при лечении эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и болей, связанных с эндометриозным заболеванием, спаек и фиброзов, связанных с эндометриозом, симптомов, связанных с эндометриозом, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия, а также связанную с эндометриозом субфертильность.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения являются подходящими для применения при лечении и профилактике послеоперационных спаек в брюшной полости и для предотвращения связанной со спайками субфертильности.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения полезны при лечении болезни Дюпюитрена (заболевание соединительной ткани внутренней поверхности ладони) и при лечении и/или профилактике хронических болей в малом тазе.

Соединения общей формулы (I) можно использовать отдельно или по мере необходимости в сочетании с другими активными веществами.

Другим предметом данного изобретения также является применение ингибиторов химозина общей формулы (I) и их солей, сольватов и сольватов солей в сочетании с другими активными веществами для лечения и профилактики эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, болей, связанных с эндометриозным заболеванием, а также для лечения и профилактики послеоперационного фиброза и спаек.

В другом варианте осуществления изобретения эти соединения являются подходящими для применения при лечении эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и болей, связанных с эндометриозным заболеванием, спаек и фиброзов, связанных с эндометриозом, симптомов, связанных с эндометриозом, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия, а также связанную с эндометриозом субфертильность.

В еще другом варианте осуществления изобретения соединения общей формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей в сочетании с другими активными веществами пригодны для применения при лечении и профилактике послеоперационных спаек в брюшной полости и для предотвращения вызванной спайками субфертильности.

В другом варианте осуществления изобретения соединения общей формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей в сочетании с другими активными веществами пригодны для лечения болезни Дюпюитрена (расстройства соединительной ткани ладоней) и для лечения и/или профилактики хронических болей в малом тазе.

Подходящие активные вещества, которые можно использовать в комбинации с ингибиторами химозина в соответствии с общей формулой (I), приведены ниже в качестве примера, а не в качестве ограничения, – это известные гормональные агенты, такие как прогестины, например, норэтинодрел, норэтиндрон, ацетат норэтиндрона, ацетат этинодиола, норгестрел, левоноргестрел, норгестимат, дезогестрел, гестоден, дроспиренон, диеногест или ацетат номегестрола, один или вместе с эстрогенами, например, этинилэстрадиол, эстрадиол или сложный эфир эстрадиола, такой как валерат эстрадиола, при этом также возможна комбинация с гормональными контрацептивами, которые можно вводить перорально, подкожно, трансдермально, внутриматочно или внутривлагалищно.

Подходящими препаратами для этого являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), таблетки, которые содержат только один прогестин (ТОП), или гормонсодержащие устройства, такие как имплантаты, пластыри или интравагинальные кольца.

Примеры КОК включают комбинацию одного эстрогена (эстрадиола) и одного прогестина (гестагена). Эстрогенным компонентом в большинстве КОК является этинилэстрадиол. Некоторые КОК содержат эстрадиол или валерат эстрадиола. Следующие прогестины используются в КОК: норэтинодрел, норэтиндрон, ацетат норэтиндрона, ацетат этинодиола, норгестрел, левоноргестрел, норгестимат, дезогестрел, гестоден, дроспиренон, диеногест или ацетат номегестрола.

В связи с этим еще одним вариантом осуществления данного изобретения является комбинация КОК с представленными соединениями общей формулы (I), например, комбинации соединений общей формулы (I) с этинилэстрадиолом и дроспиреноном (Yasmin® и Yaz®), с этинилэстрадиолом и левоноргестрелом (Microgynon® и Miranova®) с этинилэстрадиолом и дезогестрелом (Marvelon®), с этинилэстрадиолом и диеногестом (Valette®) или этинилэстрадиола с ацетатом хлормадинона (Belara® и Enriqa®). Другим вариантом осуществления данного изобретения является комбинация соединений общей формулы (I), например, с эстрадиолом и нормегестролом (Zoely®) или валератом эстрадиола и диеногестом (Qlaira®).

Другим вариантом осуществления изобретения является введение соединений общей формулы (I) в комбинации с синтетическими прогестинами без эстрогенного компонента. Этот вариант может быть реализован, например, с использованием так называемых ТОП (таблеток, содержащих только прогестин) в качестве противозачаточных средств. ТОП также известны как мини-таблетки. Примерами ТОП являются Cerazette® с прогестином дезогестрелом, Microlut® с левоноргестрелом или Micronor® с норэтиндроном.

Другой вариант осуществления данного изобретения включает комбинацию соединений общей формулы (I) с не пероральными формами, содержащими только прогестин, такими как внутриматочные системы (ВМС), например, Mirena®, Jaydess® или Kyleena®, каждый с левоноргестрелом или в виде инъекционных форм, например, Depo-Provera® с ацетатом медроксипрогестерона или в виде имплантатов, например импланон с этоногестрелом.

Другими противозачаточными гормонсодержащими формами, которые можно комбинировать с соединениями общей формулы (I), являются вагинальные кольца, такие как NuvaRing® с этинилэстрадиолом и этоногестрелом, или вагинальные кольца, содержащие ингибитор ароматазы, например, анастрозол и один гестаген, или трансдермальные системы, такие как контрацептивные пластыри,

например, Орто-Эвра с этинилэстрадиолом и норелгестромином или Аплеек (Лисви) с этинилэстрадиолом и гестоденом.

Кроме того, соединения общей формулы (I) могут использоваться в комбинации со следующими активными действующими веществами по смыслу данного изобретения: в комбинации с ингибиторами рецепторов пуринов P2X (P2X3, P2X4), с ингибиторами IRAK4 (интерлейкина-1 рецептор-связанная киназа 4), PTGES (простагландин Е-синтаза) и антагонистами рецептора простагландина EP4 (простагландина E2 рецептор 4). Другие комбинации представляют собой ингибиторы AKR1C3 (альдокторедуктазы 1C3) и функционально блокирующие антитела пролактинрецептора.

Указанные комбинации пригодны для использования при лечении воспалительных и различных фиброзных заболеваний, в частности, для лечения и профилактики эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, болей, связанных с заболеванием эндометриозом, а также для лечения и профилактики послеоперационных фиброзов и спаек.

В другом варианте осуществления данного изобретения указанные комбинации пригодны для использования при лечении эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза и болей, связанных с эндометриозным заболеванием, спаек и фиброзов, связанных с эндометриозом, симптомов, связанных с эндометриозом, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия или дисхезия, а также субфертильность, связанную с эндометриозом.

В еще другом варианте осуществления изобретения указанные комбинации пригодны для использования в лечении и профилактике послеоперационных спаек в брюшной полости и для предотвращения связанной со спайками субфертильности.

В другом варианте осуществления изобретения указанные комбинации пригодны для лечения болезни Дюпюитрена (заболевания соединительной ткани внутренних поверхностей ладони) и для

лечения и/или профилактики хронических болей в области малого таза.

Соединения общей формулы (I) могут действовать системно и/или локально. Для этой цели они могут быть внесены подходящим образом, например, орально, парентерально, легочно, назально, сублингвально, лингвально, буккально, ректально, наочно, черезкожно, конъюнктивально, в уши или в виде имплантата или стента.

В случае этих путей применения соединения общей формулы (I) можно вводить в виде подходящих форм для введения.

Для перорального введения в соответствии с уровнем техники, подходят формы применения соединений согласно данному изобретению, которые быстро и/или модифицировано их высвобождают и которые содержат соединения по изобретению в кристаллической и/или аморфной, и/или растворенной форме, например, таблетки (таблетки без покрытия или с покрытием, например, с покрытиями, которые устойчивы к желудочному соку, которые замедляют высвобождение или нерастворимы, которые контролируют высвобождение соединений согласно изобретению), быстро разрушающиеся в полости рта таблетки или пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, мягкие желатиновые капсулы), драже, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное введение может быть выполнено путем обхода стадии ресорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интраспинально или интралумбальной) или с включением ресорбции (например, ингаляционно, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Для парентерального введения пригодны в качестве форм для применения среди других: инъекционные и инфузионные препараты в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других путей введения подходят, например, ингаляционные лекарственные средства (включая порошковые ингаляторы,

небулайзеры, аэрозоли), капли, растворы или спреи для носа, лингвальные, сублингвальные или буккальные таблетки, пленки/облатки или капсулы, суппозитории, ушные или глазные препараты, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, микстура «болтушка»), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пены, порошкообразные порошки, имплантаты или стенты.

Предпочтение отдается пероральному или парентеральному введению, в частности пероральному, внутривенному и ингаляционному введению.

Соединения общей формулы (I) могут быть преобразованы в указанные формы введения. Это может быть сделано обычным способом путем смешивания с инертными, нетоксичными, фармацевтически подходящими вспомогательными веществами. Эти адъюванты включают, среди прочего, вспомогательные вещества (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннитол), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергаторы или смачивающие вещества (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитанолеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, такие как оксиды железа) и ароматизаторы и/или душистые вещества.

В целом, оказалось полезным вводить количества от около 0,001 до 1 мг/кг, более предпочтительно от около 0,01 до 0,5 мг/кг массы тела, для достижения эффективных результатов при пероральном введении. При пероральном введении дозировка составляет от около 0,01 до 100 мг/кг, предпочтительно от около 0,01 до 20 мг/кг и наиболее предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела.

Тем не менее, может потребоваться отклонение от заявленных количеств в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуального поведения по отношению к активному веществу, типа препарата и времени, соответственно, интервала, в течение которого выполняется применение. Таким образом, в некоторых

случаях может быть достаточно справиться с меньшей, чем вышеупомянутое минимальное количество, в то время как в других случаях указанный верхний предел должен быть превышен. В случае применения больших количеств, может быть целесообразно распределить их на несколько разовых доз в течение дня.

Приведенные далее варианты осуществления иллюстрируют изобретение. Однако, изобретение не ограничивается этими примерами.

Задания в процентах в следующих тестах и примерах являются весовыми, если не указано иное; части являются частями по весу. Соотношения растворителей, соотношение разбавления и данные о концентрации растворов жидкость / жидкость основаны на объеме, если не указано иное.

Экспериментальная часть

Синтез соединений общей формулы (I) описан в заявке на патент WO 2013 / 167495 A1.

Оценка фармакологической активности

Фармакологическая активность соединений согласно данному изобретению на химозин показана в WO 2013 / 167495 A1 с описанными там анализами.

Ради полноты результаты анализа энзиматического действия химозина приведены еще один раз.

Ферментативный анализ химозина (WO 2013/167495)

В качестве источника фермента используют рекомбинантный человеческий химозин (экспрессированный в клетках HEK293) или очищенный химозин, из языка хомяка. В качестве субстрата для химозина используют Abz-NPFHL-Lys (Dnp)-NH-2. Для анализа берут 1 мкл 50-кратно концентрированного раствора испытуемого вещества в ДМСО, 24 мкл раствора фермента (разведение 1 : 80000 от

человека или 1 : 4000 от хомяка) и 25 мкл раствора субстрата (конечная концентрация 10 мкМ) в буфере для анализа (Tris 50 мМ (рН 7,5)), хлорид натрия 150 мМ, BSA 0,10%, Chaps 0,10%, глутатион 1 мМ, EDTA 1 мМ) вместе помещают в лунки белой 384-луночный пластинки для микротитрования (фирмы Greiner Bio-One, Frickenhausen, Германия). Реакционную смесь инкубируют при 32 градусах в течение 60 минут, и флуоресцентное излучение при 465 нм, вызванное возбуждением при 340 нм, анализируют в устройстве для флуоресцентного считывания, например, Tecan Ultra (фирмы Tecan, Männedorf, Швейцария).

Тестируемое соединение тестируют на одной и той же микротитровальной пластинке в 10 различных концентрациях от 30 мкМ до 1 нМ двукратно. Данные нормированы (реакция фермента без ингибитора = 0% ингибирования, все компоненты анализа без фермента = 100% ингибирования), а значения IC 50 (концентрация при которой происходит 50% ингибирования) рассчитываются с помощью собственного программного обеспечения. Соединения согласно изобретению, которые были испытаны в этом анализе, ингибировали активность химозина с величиной IC 50 при концентрации менее 10 мкМ.

Репрезентативные значения IC 50 для соединений по изобретению показаны в следующих таблицах 1 и 2.

Таблица 1:

Пример №	Химозин хомяка IC 50 [нМ]	Пример №	Химозин хомяка IC 50 [нМ]	Пример №	Химозин хомяка IC 50 [нМ]
1	8	117	3	191	16
2	7	118	6	192	5
3	9	119	280	193	8
4	64	120	1025	194	13
5	20	121	3	195	4
8	33	122	2	196	6
9	1500	123	4	197	10
10	1600	124	7	198	54

Пример №	Химозин хомяка IC 50 [нМ]	Пример №	Химозин хомяка IC 50 [нМ]	Пример №	Химозин хомяка IC 50 [нМ]
13	5	125	6	199	8
14	10	126	10	200	4
15	330	127	34	201	7
16	14	128	7	202	4
18	10	129	450	203	20
20	8	130	350	204	39
21	5	131	4	205	3
22	6	132	2	206	3
25	7	133	465	207	4
27	5	134	2	209	13
28	4	135	4	211	20
33	4	136	2	213	18
34	7	137	4	214	20
35	6	138	4	215	26
37	700	139	2	216	183
40	15	140	1	217	1
41	23	141	2	218	4
42	7	142	1	219	5
43	643	143	2	220	6
44	18	144	2	221	10
45	50	145	2	222	12
47	35	146	1	223	3
48	17	147	2	224	2
49	17	148	4	225	4
50	31	149	2	226	3
51	120	150	5	227	2
52	16	151	2	228	14
53	30	152	19	229	4
55	39	153	4	230	170
56	67	154	4	231	21
62	44	155	5	232	6
63	37	156	12	233	470
64	19	157	6	234	270
65	19	158	10	235	9
66	30	159	92	236	5

Пример №	Химозин хомяка IC 50 [нМ]	Пример №	Химозин хомяка IC 50 [нМ]	Пример №	Химозин хомяка IC 50 [нМ]
67	4	160	32	238	45
75	82	161	53	239	490
76	41	162	58	240	67
77	170	163	28	241	2
78	140	164	34	242	40
79	210	165	40	243	6
81	65	166	62	244	2
82		167	91	245	67
83	220	168	49	246	1
86	140	169	370	247	1
89	84	170	20	248	2
94	62	171	17	249	200
95	100	172	27	250	37
96	80	173	110	251	420
97	33	174	44	252	190
99	64	175	8	253	1500
101	24	176	29	254	84
103	27	177	30	255	500
104	2	178	16	256	170
105	64	179	10	257	540
106	56	180	7	258	190
107	29	181	4	259	430
108	76	182	4	260	130
109	24	183	10	261	110
110	150	184	170	262	2100
111	20	185	140	263	38
112		186	23	264	31
113	6	187	4	265	2
114	7	188	4	266	59
115	10	189	3	267	16
116	20	190	140	268	18

Таблица 2:

Пример №	Химозин хомяка IC 50 [нМ]	Пример №	Химозин хомяка IC 50 [нМ]	Пример №	Химозин хомяка IC 50 [нМ]
269	14	281	1	293	12
270	6	282	88	294	2
271	23	283	40	295	8
272	11	284	11	296	3
273	1100	285	42	297	
274	2	286	37	298	6
275	2300	287	4500	299	120
276	4	288	14	300	2
277	2	289	970	301	33
278	5	290	8	302	19
279	4	291	4	303	9
280	250	292			

Ректовагинальная модель эндометриозного фиброза хомяка

Чтобы исследовать влияние тестируемых веществ на фиброз, вызванный эндометриозом, или на возникающие в результате спайки, использовали сирийских хомячков женского пола (около 150 г) в возрасте 3-4 месяцев. Цикл животных определяется с помощью влагалищного тампона. Течка у животных определяется оттоком гнойного секрета из влагалища. На следующий день после течки проводится операция для индукции ректовагинального эндометриоза и генерирования сопутствующих спаек, фиброзов и свищей. Ректовагинальный эндометриоз индуцируют у животных следующим образом. Через один день после эструса животных анестезируют изофлураном и открывают брюшную стенку. Вырезают примерно 1/3 матки и в извлеченном куске отделяют эндометрий от миометрия. Делаются швы с эндометрием диаметром 5 мм и ушиваются 3 стежками каждый: при этом брюшина вшивается в ректовагинальную сумку и между мочевым пузырем и маткой сшивается с маткой. В заключение закрывают брюшную стенку, накладывая шов. Это вызывает эндометриоз, в результате которого образуются спайки в течение 21 дня.

Начиная со дня операции (ОП), животных ежедневно обрабатывают тестируемым веществом в течение 21 дня. Испытуемое вещество

вводят перорально в носителе этаноле, солутоле, воде (об/об/об = 1/4/5) в количестве 2 мл/кг и в дозах 3 мг/кг и 10 мг/кг один раз в день. Тяжесть заболевания определяется на основе спаек и развития свища после операции вырезания у животных на 21-й день с использованием следующей системы оценок:

0 = нет никакого сращивания, мочевого пузырь свободно подвижен, нет связывания с поражением, нет фиброза и спаек,

1 = слабое сращивание, мочевого пузырь не может свободно перемещаться, матка легко перемещается вместе посредством соединения с поражением, мочевого пузырь легко сращен с поражением и/или есть незначительные спайки повреждения с окружающими тканями, спайки очень тонкие и полупрозрачные,

2 = среднее сращивание, мочевого пузырь не перемещается свободно, матка перемещается посредством соединения с поражением, мочевого пузырь приблизительно на 50% сращен с поражением и/или спайки поражения с окружающей тканью,

3 = сильное сращивание, мочевого пузырь не перемещается свободно, матка сильно перемещается посредством соединения с поражением, мочевого пузырь в основном сращен с поражением и/или сильные спайки поражения с окружающей тканью.

На рисунке 1 четко показано, что тестируемое вещество – соединение пример 189 уменьшает число связанных с фиброзом спаек, которые вызваны индуцированным эндометриозом.

Модель спайки у хомяка

Чтобы исследовать влияние исследуемых веществ на послеоперационный фиброз и/или послеоперационные спайки и свищи, используют сирийских хомяков женского пола (около 150 г каждая) в возрасте 3-4 месяцев. Цикл животных определяется с помощью влагалищного тампона. Во время течки из влагалища может вытекать гнойноподобный секрет. В день течки проводится операция по генерированию спаек. Животных анестезируют изофлураном и вскрывают брюшную стенку. Четыре ишемических узелка располагают латерально на брюшной стенке путем базального лигирования

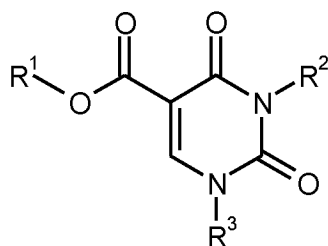
складки диаметром приблизительно 5 мм с помощью шелковой нити 4-0. Расстояние между узлами составляет около 1 см в каждом случае. Затем брюшную стенку закрывают, накладывая шов. Начиная со дня операции (ОП), животных ежедневно обрабатывают тестируемым веществом в течение 7 дней. Тестируемое вещество вводят перорально в носителе этаноле, солутоле, воде (об/об/об = 1/4/5) в количестве 2 мл/кг и в дозах 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг один раз в день. На 7-й день проводят забивание путем обезглавливания или глубокой изофлурановой анестезии, а затем вскрытие. Количество спаек на ишемический узелок, а также их размер и природу определяют до забора ткани для гистологического и молекулярно-биологического анализа. Кроме того, ткань из окружающей брюшины сохраняется в качестве контрольной ткани. Тяжесть заболевания определяется на основе спаек и развития свища после сечения. Оценка проводится для каждого ишемического узла индивидуально с использованием следующей системы оценки:

- 0 = нет спаек на ишемическом узле,
- 1 = есть спайка с кровеносным сосудом на узле,
- 2 = существует более одной спайки на узле,
- 3 = существует много спаек на узле, но его еще видно.

Для каждого животного определяют среднее значение баллов оценки по всем узлам.

Формула изобретения

1. Применение соединений формулы (I)

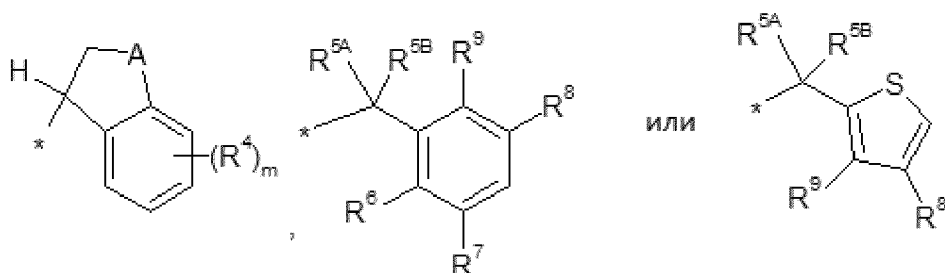


(I),

в которой

R¹ означает водород или (C₁-C₄)-алкил,

R² означает группу формулы



где

* означает место присоединения к урацильному атому азота,

A означает -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-## или кислород,

где

означает место присоединения к фенильному кольцу,

m означает число 0, 1 или 2,

R⁴ означает галогид, дифторметил, трифторметил, (C₁-C₄)-алкил, дифторметокси-, трифторметокси- или (C₁-C₄)-алкокси-группу,

R^{5A} означает водород или дейтерий,

R^{5B} означает водород, дейтерий или (C₁-C₄)-алкил,

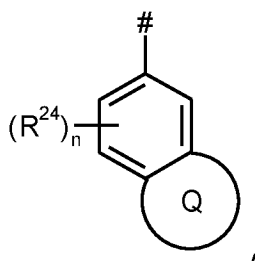
R⁶ означает водород или фтор,

R⁷ означает водород или фтор,

R⁸ означает галогид, дифторметил, трифторметил, (C₁-C₄)-алкил или нитро-группу,

R⁹ означает водород, галогид, дифторметил, трифторметил, (C₁-C₄)-алкил, нитро- или (C₁-C₄)-алкилтио-группу,

R³ означает группу формулы



где

означает место присоединения к урацильному атому азота,

или кольцо Q означает 5- до 7-членный гетероциклил или 5- или 6-членный гетероарил,

где от 5- до 7-членный гетероциклил и 5- или 6-членный гетероарил могут быть замещены 1 - 4 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает галогид, дифторметил, трифторметил, тридейтерометил, (C₁-C₆)-алкил, (C₃-C₇)-циклоалкил, оксо-, гидроксигруппу, (C₁-C₄)-алкилкарбонил, (C₁-C₄)-алкоксикарбонил, аминокарбонил и (C₁-C₄)-алкилсульфонил,

где (C₁-C₆)-алкил и (C₃-C₇)-циклоалкил, в свою очередь, могут быть замещены 1 - 3 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает галогид, цианогруппу, трифторметил, (C₃-C₇)-циклоалкил, гидроксигруппу, (C₁-C₄)-алкоксигруппу и от 4- до 7-членный гетероциклил,

и

где два (C₁-C₆)-алкильных радикала, присоединенных к одному из атомов углерода 5- до 7-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила, могут образовать вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, 3- до 6-членное углеродное кольцо,

R²⁴ означает галогид, (C₁-C₄)-алкил или (C₁-C₄)-алкоксигруппу,

n означает число 0, 1, 2 или 3,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

2. Применение соединений формулы (I) по п. 1, в которой

R^1 означает водород, метил или этил,

R^2 означает группу формулы



где

* означает место присоединения к урацильному атому азота,

A означает $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-##$ или кислород,

где

означает место присоединения к фенильному кольцу,

R^{4A} означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

R^{4B} означает водород, фтор, хлор, трифторметил или метил,

при условии, что, как минимум, один из радикалов R^{4A} и R^{4B} отличается от водорода,

R^{5A} означает водород,

R^{5B} означает водород,

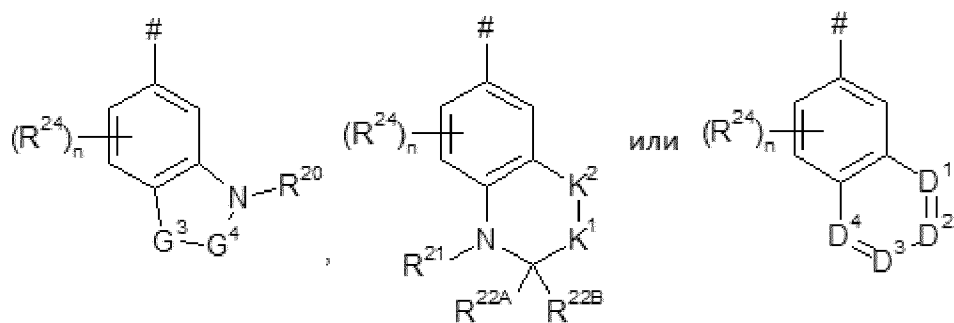
R^6 означает водород,

R^7 означает водород,

R^8 означает фтор, хлор, дифторметил, трифторметил или метил,

R^9 означает фтор, хлор, дифторметил, трифторметил или метил,

R^3 означает группу формулы



означает место присоединения к урацильному атому азота,

где

R¹¹ означает водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₇)-циклоалкил или аминокарбонил,

где

R¹² означает водород, (C₁-C₄)-алкил или (C₃-C₇)-циклоалкил,

где

R¹⁴ означает водород, (C₁-C₄)-алкил или (C₃-C₇)-циклоалкил,

G^2 означает $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , 0 или S,

где

R^{16A} означает водород, фтор, (C₁-C₄)-алкил или гидроксигруппу,

R^{16B} означает водород, фтор, хлор, (C₁-C₄)-алкил или трифторметил,

или

R^{16A} и R^{16B} образуют вместе с атомом кислорода, к которому они присоединены, 3- до 6-членное углеродное кольцо,

R^{17} означает водород, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или (C_1-C_4) -алкоксикарбонил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен 1 - 3 независимыми заместителями, выбираемыми из группы, которая включает фтор, трифторметил, циано-группу, (C_3-C_7) -циклоалкил, гидроксигруппу, трифторметокси-, (C_1-C_4) -алкоксигруппу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

G^3 означает $CR^{18A}R^{18B}$, NR^{19} , O или S,

где

R^{18A} означает водород, фтор, (C_1-C_4) -алкил или гидроксигруппу,

R^{18B} означает водород, фтор, хлор, (C_1-C_4) -алкил или трифторметил,

или

R^{18A} и R^{18B} могут образовать вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, 3- до 6-членное углеродное кольцо,

R^{19} означает водород, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или (C_1-C_4) -алкоксикарбонил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен 1 - 3 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает фтор, трифторметил, циано-группу, (C_3-C_7) -циклоалкил, гидроксигруппу, трифторметокси-, (C_1-C_4) -алкоксигруппу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

G^4 означает CH_2 , $C=O$ или SO_2 ,

K^1 означает CH_2 или O,

K^2 означает CH_2 или O,

при условии, что только одна из групп K^1 и K^2 означает O,
 D^1 , D^2 , D^3 и D^4 независимо один от другого означают CR^{23}
 или N,

где

R^{23} означает водород, галогид, (C_1-C_6) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

при условии, что максимально только 2 из групп D^1 , D^2 , D^3
 и D^4 означают N,

R^{24} означает фтор или метил,

n означает число 0 или 1,

R^{10} означает (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

где (C_1-C_4) -алкил может быть замещен 1 или 2
 заместителями, выбираемыми независимо один от другого
 из группы, которая включает фтор, трифторметил,
 циклопропил, циклобутил, гидроксигруппу, метоксигруппу,
 этоксигруппу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и
 пирролидинил,

R^{13} означает водород, (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

R^{15} означает водород, (C_1-C_6) -алкил или (C_3-C_7) -циклоалкил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен 1 или 2
 заместителями, выбираемыми независимо один от другого
 из группы, которая включает фтор, трифторметил,
 циклопропил, циклобутил, гидроксигруппу, метоксигруппу,
 этоксигруппу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и
 пирролидинил,

R^{20} означает водород, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или
 (C_1-C_4) -алкилкарбонил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен 1 или 2
 заместителями, выбираемыми независимо один от другого
 из группы, которая включает фтор, трифторметил,
 циклопропил, циклобутил, гидроксигруппу, метоксигруппу,
 этоксигруппу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и
 пирролидинил,

R^{21} означает водород, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил или
 (C_1-C_4) -алкилсульфонил,

R^{22A} означает водород или (C_1-C_4) -алкил,

R^{22B} означает водород или (C_1-C_4) -алкил,

или

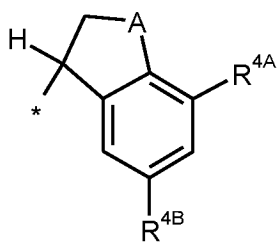
R^{22A} и R^{22B} образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, карбонильную группу,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

3. Применение соединений формулы (I) по п. 1 или 2, в которой

R^1 означает водород,

R^2 означает группу формулы



где

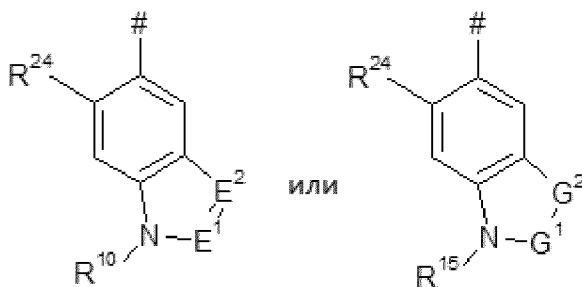
* означает место присоединения к урацильному атому азота,

A означает $-CH_2-$,

R^{4A} означает хлор или трифторметил,

R^{4B} означает водород,

R^3 означает группу формулы



где

означает место присоединения к урацильному атому азота,

E^1 означает CR^{11} ,

где

R^{11} означает водород,

E^2 означает N,

G^1 означает $C=O$,

G^2 означает $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O или S,

где

R^{16A} означает водород, фтор, метил или гидроксигруппу,

R^{16B} означает водород, фтор, метил или трифторметил, или

R^{16A} и R^{16B} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо,

R^{17} означает водород, (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_5) -циклоалкил,

где (C_1-C_4) -алкил может быть замещен 1 - 3 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает фтор, трифторметил, циано-группу, циклопропил, циклобутил, гидроксигруппу, трифторметокси-, метокси-, этокси-группу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

R^{24} означает водород или фтор,

R^{10} означает (C_1-C_4) -алкил,

R^{15} означает водород, метил или этил,

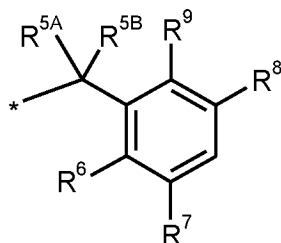
где метил и этил могут быть замещены 1 заместителем, выбираемыми из группы, которая включает фтор, трифторметил и циклопропил,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

4. Применение соединений формулы (I) по п. 1 или 2, в которой

R^1 означает водород,

R^2 означает группу формулы



где

* означает место присоединения к урацильному атому азота,

R^{5A} означает водород,

R^{5B} означает водород,

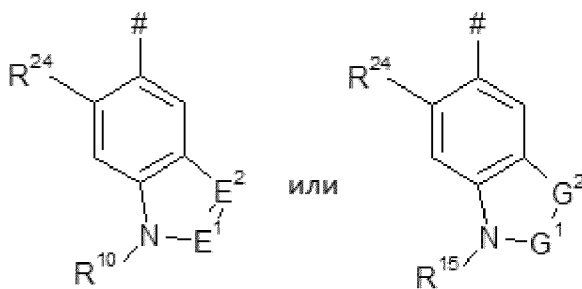
R^6 означает водород,

R^7 означает водород,

R^8 означает фтор, хлор или трифторметил,

R^9 означает фтор, хлор, трифторметил или метил,

R^3 означает группу формулы



где

означает место присоединения к урацильному атому азота,

E^1 означает CR^{11} ,

где

R^{11} означает водород,

E^2 означает N,

G^1 означает C=O,

G^2 означает $CR^{16A}R^{16B}$, NR^{17} , O или S,

где

R^{16A} означает водород, фтор, метил или гидроксигруппу,

R^{16B} означает водород, фтор, метил или трифторметил,

или

R^{16A} и R^{16B} образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, циклопропильное кольцо,

R^{17} означает водород, (C_1-C_4) -алкил или (C_3-C_5) -циклоалкил,

где (C_1-C_4) -алкил может быть замещен 1 - 3 заместителями, выбираемыми независимо один от другого из группы, которая включает фтор, трифторметил, циано-группу, циклопропил, циклобутил, гидроксигруппу, трифторметокси-, метокси-, этокси-группу, ацетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил и пирролидинил,

R^{24} означает водород или фтор,

R^{10} означает (C_1-C_4) -алкил,

R^{15} означает водород, метил или этил,

где метил и этил могут быть замещены 1 заместителем, выбираемым из группы, которая включает фтор, трифторметил и циклопропил,

а также их солей, сольватов и сольватов солей для лечения и предупреждения эндометриоза, фиброза, связанного с эндометриозом, аденомиоза, боли, связанной с эндометриозным заболеванием, и для лечения и предупреждения послеоперационных фиброзов и спаек.

5. Применение соединений формулы (I) по одному из предшествующих пунктов для лечения и/или профилактики хронической боли в малом тазе, которая не связана с эндометриозом.